

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



REC'D 20 FEB 1998

WIPO PCT

Bescheinigung

PRIORITY DOCUMENT

Die Anmelderin dds-drug delivery service Gesellschaft zur Förderung der Forschung in pharmazeutischer Technologie und Biopharmazie mbH in Kronshagen/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Zubereitung in Form eines Lipid-Hilfsstoff-Compounds und/oder eines Lipid-Wirkstoff-Compounds und Verfahren zu dessen Herstellung sowie dessen Verwendung zur Herstellung von Tabletten und/oder anderen größeren Matrix-einheiten"

am 12. November 1997 beim Deutschen Patentamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patentamt vorläufig die Symbole A 61 K und A 61 J der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 19. Januar 1998

Der Präsident des Deutschen Patentamts

Im Auftrag

Sleek

Aktenzeichen: 197 49 897.3

UEXKÜLL & STOLBERG

PATENTANWÄLTE

BESLERSTRASSE 4
D - 22607 HAMBURG

EUROPEAN PATENT ATTORNEYS
EUROPEAN PATENT ATTORNEYS

DR. ULRICH GRAF STOLBERG
DIPL.-ING. JÜRGEN SUCHANTKE
DIPL.-ING. ARNULF HUBER
DR. ALLARD von KAMEKE
DIPL.-BIOL. INGEBORG VOELKER
DR. PETER FRANCK
DR. GEORG BOTH
DR. ULRICH-MARIA GROSS
DR. HELMUT van HEESCH
DR. JOHANNES AHME
DR. HEINZ-PETER MUTH
DIPL.-ING. LARS MANKE

dds- drug delievery services
Gesellschaft zur Förderung der
Forschung in pharmazeutischer
Technologie und Biopharmazie mbH

24119 Kronshagen

P 45969 vH/co/wo
November 1997

**Zubereitung in Form eines Lipid-Hilfsstoff-Compounds
und/oder eines Lipid-Wirkstoff-Compounds und Verfahren
zu dessen Herstellung sowie dessen Verwendung zur Herstellung
von Tabletten und/oder anderen größeren Matrixeinheiten**

Die Erfindung betrifft allgemein lipidhaltige Retardarzneiformen, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung, insbesondere zur Herstellung von Tabletten oder anderen größeren
5 Matrixeinheiten.

Es ist bekannt, zur Erreichung einer kontrollierten, verzögerten oder von physiologischen Parametern unabhängigen Freisetzung von Wirkstoffen aus einer Zubereitung, die Ausgangsstoffe derart zu
10 verarbeiten, daß die resultierenden Zubereitungen bzw. die aus diesen Zubereitungen hergestellten Arzneiformen einen die Freisetzung steuernden Überzug aufweisen (z.B. aus Polymeren wie Polymethacrylate oder organischen Molekülen wie Schellack oder Celluloseacetatphtalat) bzw. alternativ ein aus Polymeren beste-
15 hendes Matrixsystem aufweisen.

Unter Verwendung von Polymeren hergestellte, in der Literatur beschriebene Matrixeinheiten zur kontrollierten Freisetzung sind:

1. Polymerpartikel
(z.B. Pellets, Granulatkörner, Mikropartikel).
2. größere Matrixeinheiten
(z.B. Tabletten, Drageekerne und Implantate).

5

Die im folgenden näher beschriebenen Partikel sind dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff molekulardispers oder partikulär in der polymeren Phase eingebettet ist.

- 10 Die im folgenden näher beschriebenen größeren Matrixeinheiten müssen in der Regel durch das kostenaufwendige Verfahren der Komprimierung nach vorheriger Granulation hergestellt werden.

Arzneiformen zur kontrollierten Freisetzung unter Verwendung von

- 15 Polymeren:

Der die Freisetzung kontrollierende Effekt einer solchen Zubereitung oder Arzneiform, auch "Controlled Release"-Zubereitung (CR-Zubereitung) genannt, wird einerseits durch die Eigenschaften der polymeren Phase selbst, wie beispielsweise die Benetzbarkeit, die Quellbarkeit oder die Kristallinität, und andererseits durch die Struktur der durch die polymere Phase gebildeten Matrix gesteuert. Diese Matrixstruktur, die homogen oder heterogen ausgebildet sein kann, ist entweder bereits in der Zubereitung selbst vorhanden oder entsteht während der Verarbeitung bei
5 der Zubereitung zur Arzneiform.

Als die Freisetzung beeinflussende Eigenschaften der polymeren Phase seien hier die Löslichkeitseigenschaften genannt. So sind Polymere bzw. Makromoleküle aufgrund ihrer Unlöslichkeit und/
30 oder Quellbarkeit in wäßrigen Lösungsmitteln geeignet, Wirkstoffe, die in einer Matrix solcher Polymere bzw. Makromoleküle eingebettet sind, durch die Poren der Matrix verzögert freizusetzen. Weiterhin sind Arzneiformen mit Polymerstoffen bekannt, die aufgrund der Löslichkeit der Polymere im Magen- oder Darm-
35 saft eine den Ort der Freisetzung kontrollierende Zubereitung darstellen.

Bei diesen die Wirkstofffreisetzung-kontrollierenden Zubereitungen sind insbesondere zwei Gruppen zu unterscheiden.

5 Einerseits sind polymerhaltige Partikel in einer Größenordnung von ca. 0,01 bis 2 mm bekannt, die auch als Mikropartikel (0,05 bis 0,2 mm), Granulatkörner oder Pellets bezeichnet werden. Aber auch die erst seit kürzerer Zeit bekannten Mikropartikel bzw. Mikrosphärulen mit einer typischen Größe von 50 bis 200 µm, Nanopartikel, Nanopellets und Nanosphärulen werden, sofern sie
10 eine polymere Phase aufweisen, der Gruppe der polymerhaltigen Partikel zugeordnet. Die Partikel liegen als eigenständige Freisetzungseinheit in Form einer partikulären Matrix vor, wobei dann bereits die Zubereitung eine Matrixstruktur aufweist.

15 Andererseits können die in der vorliegenden Anmeldung beschriebenen Partikel zu größeren Freisetzungseinheiten bzw. größeren Matrixeinheiten vereinigt werden. Diese Weiterverarbeitung wird weiter unten im einzelnen ausgeführt.

20 Als Beispiele der partikulären Matrices, deren Partikel eigenständige Freisetzungseinheiten bilden, seien die Dispersion von Mikropartikeln zur parenteralen Injektion, die eine kontrollierte Freisetzung von LH-RH-Analoga erlauben, sowie die Füllung von Pellets in eine Gelatine kapsel bei Handelspräparaten wie Sympa-
25 thomimetika genannt. Diese werden von Müller, R.H., Hildebrand G.E. (Hrsg.) in "Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, (1997), von Bauer, K.H., Frömming, K-H., Führer, C. in "Pharmazeutische Technologie"; Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, (1991), sowie von List, P.H. "Arzneiformenlehre" Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, (1986), beschrieben.
30

Weiterhin sind in der EP 0 261 677 polymerhaltige Zusammensetzungen beschrieben, die eine verzögerte Freisetzung des Wirk-
35 stoffs ermöglichen sollen. Zur Herstellung dieser Zusammensetzungen wird ein Sprühtrocknungsverfahren offenbart, so daß unter

Anwendung der Lehre dieser Druckschrift Partikel mit einer Größe von mindestens 30 µm erhalten werden, die den Wirkstoff in gleichmäßiger Verteilung aufweisen.

- 5 Zur Herstellung solcher Zubereitungen mit partikulärer Matrixstruktur werden in der Literatur mehrere Verfahren beschrieben.

Bei den Verfahren nach der "solvent evaporation"- oder der "in-liquid-drying"-Methode ist das Polymer bzw. der Matrixbildner
10 eine in einem organischen Lösungsmittel lösliche Substanz (z.B. Polymere wie Polylactide, Polylactid/Glycolid). Das Polymer wird in einem organischen Lösungsmittel gelöst, der Wirkstoff wird ebenfalls in der organischen Phase gelöst oder - im Falle unlöslicher Wirkstoffe - dispergiert. Die den Wirkstoff enthaltende
15 Lösung des Polymers bzw. Matrixbildners wird dann in eine wäßrige Tensidlösung gegeben und durch Rühren eine O/W-Emulsion hergestellt. Das organische Lösungsmittel wird dann entfernt und der Matrixbildner präzipitiert. Es entstehen feste Pellets bzw. Mikropartikel. Je nach der Methode zur Entfernung des Lösungs-
20 mittels unterscheidet man zwischen der "solvent evaporation"- und der "in-liquid-drying"-Methode.

Diese Verfahren wurden von Speiser, P. in Müller, R.H., Hildebrand, G.E. (Hrsg.) "Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart (1997), von Beck, L.R., Pope, V.Z., Cowsar, D.R., Lewis, D.H., Tice, T.R. in "Evaluation of a new three-month injectable contraceptive microsphere system in primates (baboons)", Contr.
30 cept. Deliv. Syst., 1, 79-80 (1980), von Beck, L.R., Flowers, C.E., Pope, V.Z., Tice, T.R. Wilborn, W.H. in "Clinical evaluation of an improved injectable microcapsule contraceptive system" in Amer. J. Obstet. Gynecol. 147 (7), 815-821 (1983) und von Beck, L.R., Pope, V.Z., Flowers, C.E., Cowsar, D.R., Tice, T.R., Lewis, D.H., Dunn, R.L., Moore, A.B., Gilley, R.M. in
35 "Poly(d,l-lactide-coglycolide)/norethisterone microcapsules: An

injectable biogradable contraceptive" in Biol. Reprod. 28, 186-195 (1983a) beschrieben.

5 Mit diesen Verfahren können sehr feine Partikel im Bereich von
wenigen Mikrometern erhalten werden. Nachteilig ist jedoch der
große Aufwand, mit dem die Herstellungsmethode verbunden ist,
sowie die Belastung der Partikel mit Restlösungsmittel. Aus
diesem Grund gibt es auch bisher in Deutschland noch kein Pro-
10 dukt, das nach einer dieser Verfahren hergestellt worden ist und
die Zulassungskriterien für ein Arzneimittel erfüllt.

Alternativ kann man die den Wirkstoff enthaltende Lösung des
Polymers bzw. des Matrixbildners versprühen. Auch hier ist ein
Restgehalt an organischen Lösungsmitteln im Produkt aufgrund des
15 Herstellungsverfahrens nicht zu vermeiden. Nach diesem Verfah-
ren hergestellte Produkte, wie z.B. Mikropartikel zur parentera-
len Applikation von Bromocriptin, werden von Fahr, A., Kissel,
T. in Müller, R.H., Hildebrand, G.E. (Hrsg.), "Pharmazeutische
Technologie: Moderne Arzneiformen", Wissenschaftliche Verlagsge-
20 sellschaft mbH Stuttgart, (1997) beschrieben. Sie sind auf dem
pharmazeutischen Markt. Das Problem des Restlösungsmittelgehalts
ist jedoch nur dadurch verdrängt worden, daß hier auch die Frei-
setzung des toxischen Lösungsmittels verzögert und damit in ge-
ringer Menge erfolgt. Mit der pro Tag aus der Matrix freigege-
benen Menge bleibt man unter dem maximalen täglich tolerierten
Wert.

Alle bisher genannten Verfahren sind dadurch gekennzeichnet, daß
die polymere Phase bzw. der Matrixbildner in einer gelösten Form
30 als Molekül vorliegt und sich in einem organischen Lösungsmittel
befindet. Es entstehen partikuläre Zubereitungen, deren polymere
Phase den Wirkstoff molekulardispers oder in Form feiner Parti-
kel enthält. Diese Zubereitungen weisen eine sogenannte hetero-
gene Matrixstruktur auf, wie auch von Fahr, A., Kissel, T. in
35 Müller, R.H., Hildebrand, G.E. (Hrsg.), "Pharmazeutische Techno-

logie: Moderne Arzneiformen", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, (1997) beschrieben ist.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung einer partikulären Zubereitung mit polymerer Phase unter Vermeidung der Verwendung von organischen Lösungsmittel wird in der EP 0 361 677 dargestellt. Der nach dieser Druckschrift wasserlösliche Matrixbildner bzw. die polymere Phase wird in Wasser gelöst (z.B. Ethylacrylat/Methacrylat-Copolymer in ammoniakalischer Lösung), der Wirkstoff wird ebenfalls gelöst oder dispergiert und - im Gegensatz zur "solvent evaporation"- und "in liquid-drying"-Methode - anstatt einer O/W - nun eine W/O-Emulsion hergestellt. Dispersionsmedien sind mit Wasser nicht mischbare organische Lösungsmittel, z.B. flüssiges Paraffin oder Methylenchlorid. Der Matrixbildner kann in Wasser gelöst oder auch in der Wasserphase emulgiert werden. Im zweiten Fall wird eine Emulsion in einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel dispergiert. Durch aufwendige azeotrope Destillation von Wasser und organischem Lösungsmittel werden Polymerpartikel ausgefällt, die den Wirkstoff in molekulardisperser oder partikulärer Verteilung einschließen. Die Gewinnung der Partikel erfolgt durch Separation mittels Filtration und anschließendes Waschen.

In der US-A-5 043 280 wird ein Verfahren zur Herstellung einer partikulären Zubereitung durch Extraktion in überkritischen Gasen beschrieben. Hierbei ist der Matrixbildner - wie bei der "solvent evaporation" - eine in einem organischen Lösungsmittel lösliche Substanz, wie z.B. ein Polymer. Das Polymer wird in einem organischen Lösungsmittel gelöst, und der Wirkstoff wird ebenfalls gelöst oder - im Falle unlöslicher Wirkstoffe - in der organischen Phase dispergiert. Die den Wirkstoff enthaltende Lösung des Matrixbildners wird dann in einer überkritischen Gasphase fein versprüht. Feine Tropfen verteilen sich im überkritischen Gas, das das organische Lösungsmittel aus den Tropfen extrahiert. Als Folge kommt es zur Präzipitation von Partikeln, die den Wirkstoff enthalten.

Auch diese genannten Verfahren führen zu Zubereitungen, die den Wirkstoff in molekulardisperser bzw. partikulärer Form in der polymeren Phase eingebettet aufweisen. Durch diesen verfahrensbedingten Einschluß des Wirkstoffs in die polymere Phase weist
5 die Außenphase der Zubereitung größtenteils Polymer auf, wodurch auch die pharmazeutischen Eigenschaften, die für eine eventuelle Weiterverarbeitung von Bedeutung sind, festgelegt werden. Ferner weisen die genannten Zubereitungen den Nachteil auf, daß sie nur unter erheblichem Kosten- und Zeitaufwand herstellbar sind.

10

Die Möglichkeit der Weiterverarbeitung partikulärer, polymerhaltiger Zubereitungen zu Arzneiformen, die größere Matrixeinheiten aufweisen, wie beispielsweise zu Tabletten, Drageekernen oder Implantaten ist bekannt. So wird von Müller, R.H., Hildebrand,
15 G.E. (Hrsg.) in Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen", Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, (1997), die Herstellung von LH-RH-Analoga enthaltenden Implantaten beschrieben. Von besonderer Bedeutung ist dabei die Herstellung von Tabletten, da diese Arzneiform viele Vorteile aufweist,
20 wie beispielsweise die Möglichkeit zur Verarbeitung fast aller festen Wirkstoffe, die hohe Dosierungsgenauigkeit, die einfache Einnahme und Handhabung und die gute Lager- und Transportfähigkeit.

25 Die Herstellung von Arzneiformen, die größere Matrixeinheiten darstellen, und insbesondere von Tabletten, erfolgt üblicherweise durch Komprimierung. Dabei sind zur Verarbeitung der herkömmlichen polymerhaltigen Zubereitungen in Form der partikulären Matrices mehrere Verfahrensschritte notwendig.

30

Zuerst werden die verschiedenen Inhaltsstoffe, wie beispielsweise verschiedene Wirkstoffe, Hilfsstoffe und Polymere homogen vermischt. Anschließend wird die Mischung einer Feuchtgranulation durch Zusatz von Binde-, Kleb- oder Lösungsmitteln unterzogen.
35 Das resultierende Granulat wird zum Entzug der Restfeuchte getrocknet. Die Komprimierung zu Tabletten, Drageekernen oder

Implantaten erfolgt dann mit dem trockenen Granulat unter Zusatz von weiteren Hilfsstoffen, wie Fließregulierungs-, Schmier- und Formtrennmitteln.

- 5 Nachteilig ist, daß der Wirkstoff während der Feuchtgranulation über lange Zeit der Feuchtigkeit des Binde-, Kleb- oder Lösungsmittels ausgesetzt wird und während des notwendigen Trocknungsverfahrens zwingend einer erhöhten Temperatur ausgesetzt wird. Weiterhin ist das Verfahren aufgrund der verschiedenen Einzelschritte und hierbei benötigter Vorrichtungen und Geräte mit
10 relativ großem Zeitaufwand verbunden und somit kostenintensiv.

Die Direkttablettierung von Zubereitungen mit polymeren Bestandteilen, die zur Herstellung von Tabletten ohne polymere Phase
15 aufgrund der niedrigen Kosten und der schnellen Durchführbarkeit bereits häufig angewendet wird, ist bisher aufgrund folgender Schwierigkeiten nicht möglich gewesen.

- Zum einen weisen die Polymere durch überwiegend elastische Verformung ein schlechtes Komprimierverhalten auf, da eine Komprimierung üblicherweise hauptsächlich durch plastische Verformung erreicht wird.
20

Zum anderen neigt die Tablettiermischung zu einer unerwünschten
5 Entmischung zwischen pulverisierten Wirkstoffen und/oder Hilfsstoffen und Polymeren aufgrund der unterschiedlichen Oberflächenbeschaffenheit und der daraus resultierenden unterschiedlichen Fließeigenschaften. Bei der Direkttablettierung würden daher durch die fortschreitende Entmischung des Tablettierguts
30 stark inhomogene Tabletten erhalten werden.

Ein weiteres Problem ist das allgemein schlechte Fließverhalten der Polymere. Dies hat zur Folge, daß ein zufriedenstellender Retardeffekt durch die begrenzte Beimischungsfähigkeit von Polymeren zur Tablettiermischung nicht erreicht wird. In der Literatur wird von McGinity, J.W., Cameron, C.G., Cuff, G.W. in "Con-
35

trolled-release teophylline tablet formulations containing acrylic resins. I. Dissolution properties of tablets", Drug Development and Industrial Pharmacy, 9(162), 57-68 (1983) und von Cameron, -C.G., McGinity, J.W. in "Controlled-release
5 teophylline tablet formulations containing acrylic resins. II. Combination resin formulations" und "III. Influence of filler excipient"., a.a.O. 13(8), 1409-1427 (1987), a.a.O. 13(2), 303-318 (1987) bei Acrylatpolymeren ein in der Regel maximaler Zusatz von 10 - 15% Polymer in einer Tablettenrezeptur zur Direkt-
10 tablettierung beschrieben.

Es sind aber auch Retardarzneiformen bekannt, in denen Lipide verwendet werden. Bei solchen in der Literatur beschriebenen Arzneiformen zur kontrollierten Freisetzung unter Verwendung von
15 Lipiden handelt es sich im wesentlichen um:

1. Suppositorien
 2. Vaginalglobuli
 3. Pellets zur peroralen Applikation (z.B. Mucosolvan retard).
- 20 Im Vergleich zu Polymeren bieten Lipide folgende Vorteile:
1. gute Verträglichkeit in vivo, insbesondere wenn sie aus physiologischen Fettsäuren aufgebaut sind
 2. keine toxikologisch bedenklichen Rückstände aus der Produktion (z.B. Katalysatorrückstände)
 - 25 3. Steuerung der Abbaugeschwindigkeit über chemische Struktur der Lipide
 4. kostengünstig

Somit sind sie neben Polymeren zur Herstellung von CR-Formulierungen einsetzbare Hilfsstoffe.
30

Arzneiformen zur kontrollierten Freisetzung unter Verwendung von Lipiden - Zubereitungen aus Compounds:

Die Herstellung von Suppositorien und Vaginalglobuli erfolgt in
35 der Regel durch Ausgießen der arzneistoffhaltigen Mischung (P.H.

List, Arzneiformenlehre, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 1976).

Die Herstellung von Suppositorien ist auch durch Komprimieren
5 einer Mischung von Lipidpartikeln und Arzneistoffpulver möglich,
eine großtechnische Herstellung bereitet jedoch aufgrund der in
der Regel schlechten Fließfähigkeit dieser Mischungen beim Ab-
füllen in die Preßformen Schwierigkeiten. Primär wird diese
Methode daher für die Kleinherstellung im Rezepturmaßstab in der
10 Apotheke beschrieben (K. Münzel, J. Büchi, O.-E. Schultz, Gale-
nisches Praktikum, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stutt-
gart, S. 652, 1959). Eingesetzt werden dabei nur Lipide die bei
Körpertemperatur schmelzen oder zumindest erweichen.

15 Arzneiformen zur peroralen Applikation sind Pellets, die groß-
technisch durch Extrusion geschmolzener Lipide mit einem Extruder
und einer Lochscheibe hergestellt werden (Voigt, Lehrbuch
der Pharmazeutischen Technologie, Verlag Chemie, 1975). Nach-
teilig sind hierbei z.B. die Einarbeitung der Arzneistoffe in
20 das Lipid (z.B. durch Dispergieren oder Lösen), die Thermobela-
stung der Arzneistoffe bei der Extrusion und die Notwendigkeit
der Weiterverarbeitung der Pellets in einem zusätzlich Produk-
tionsschritt (z.B. Einfüllung in Hartgelatine kapseln).

25 Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung liegt nun darin, lipid-
haltigen Retardarzneizubereitungen zur Verfügung zu stellen, die
die mit der Verwendung von Polymeren und auch die mit der bishe-
rigen Verwendung von Lipiden verbundenen Nachteile vermeiden.
Die Zubereitungen sollen einen ausreichend großen Lipidanteil
30 aufweisen, so daß eine kontrollierte Freisetzung des enthaltenen
oder bei einer Verarbeitung zu größeren Matrixeinheiten nach-
träglich hinzugefügten Wirkstoffs ermöglicht wird. Außerdem
sollen die Zubereitungen mittels Direkttablettierung zu größeren
Matrixeinheiten verarbeitet werden können. Ferner soll ein Ver-
35 fahren zur Herstellung dieser Zubereitungen bzw. Compounds ge-
schaffen werden.

Die erfindungsgemäße Aufgabe wird durch eine lipidhaltige Retardarzneiform gelöst, die in Form eines Lipid-Hilfsstoff-Compounds und/oder eines Lipid-Wirkstoff-Compounds und/oder eines Lipid-Hilfsstoff-Wirkstoff-Compounds vorliegen, der eine Lipidphase
5 und eine Hilfsstoff- und/oder eine Wirkstoffphase aufweist.

Ein solcher Compound kann durch Direktkomprimierung solcher Compounds in seiner endgültige Arzneimittelform hergestellt werden.

10

Die Erfindung bezieht sich somit auf lipidhaltige Zubereitungen, die

15

► in Form eines Compounds vorliegen, der eine lipide Phase mit wenigstens einem Lipid, eine Hilfsstoffphase mit wenigstens einem Hilfsstoff und/oder eine Wirkstoffphase mit wenigstens einem Wirkstoff aufweist,

20

Compounds sind im allgemeinen physikalische Verbindungen von mindestens zwei Ausgangsstoffen und werden insbesondere im pharmazeutischen Bereich eingesetzt.

5

Erfindungsgemäß ist erkannt worden, daß die Lösung der Aufgabe durch die in Anspruch 1 beschriebene Zubereitung möglich ist, die eine Lipidphase mit wenigstens einem Lipid, eine Hilfsstoffphase mit wenigstens einem Hilfsstoff und/oder eine Wirkstoffphase mit wenigstens einem Wirkstoff aufweist, wobei die Lipidphase inkohärent ist und die Hilfs- und/oder Wirkstoffphase kohärent ist.

30

Insbesondere kann die Lipidphase auch frei von Hilfs- und/oder Wirkstoffphase sein.

35

Bei der erfindungsgemäßen Zubereitung kann der Anteil an Lipidphase bezogen auf die Gesamtmenge von Hilfsstoff- und/oder Wirkstoffphase und Lipidphase zwischen 1 und 98% betragen.

Insbesondere kann die Zubereitung einen Anteil an Lipidphase von 10 bis 95% aufweisen.

5 Ferner kann der Anteil der Lipidphase in der Zubereitung mehr als 15% und höchstens 90% betragen.

Besonders vorteilhaft zur Ausführung der vorliegenden Erfindung ist es aber, wenn die Lipidphase einen Anteil von 40 bis 70% bezogen auf die Gesamtmenge von Hilfsstoff- und/oder Wirkstoff-
10 phase und Lipidphase aufweist.

Die erfindungsgemäße Zubereitung kann grundsätzlich jede Art von Wirkstoff aufweisen oder frei von Wirkstoff sein. Ferner kann der Wirkstoff der Zubereitung nachträglich, z.B. vor einer Wei-
15 terverarbeitung zu größeren Matrixeinheiten zugesetzt werden. Im allgemeinen kann die Zubereitung folgende Wirkstoffgruppen enthalten:

- hydroxylierte Kohlenwasserstoffe
- 20 - Carbonylverbindungen wie Ketone (z.B. Haloperidol), Monosaccharide, Disaccharide und Aminosucker
- Carbonsäuren wie aliphatische Carbonsäuren, Ester aliphatischer und aromatischer Carbonsäuren, basisch substituierte Ester aliphatischer und aromatischer Carbonsäuren (z.B. Atropin, Scopolamin), Lactone (z.B. Erythromycin), Amide und Imide aliphatischer Carbonsäuren, Aminosäuren, aliphatische Aminocarbonsäuren, Peptide (z.B. Ciclosporin), Polypeptide, β -Lactamderivate, Penicilline, Cephalosporine, aromatische Carbonsäuren (z.B. Acetylsalicylsäure), Amide aromatischer Carbonsäuren, vinyloge Carbonsäuren und vinyloge Carbonsäureester
- 30 - Kohlensäurederivate wie Urethane und Thiourethane, Harnstoff und Harnstoffderivate, Guanidinderivate, Hydantoine, Barbitursäurederivate und Thiobarbitursäurederivate
- 35 - Nitroverbindungen wie aromatische Nitroverbindungen und heteroaromatische Nitroverbindungen

- Amine wie aliphatische Amine, Aminoglykoside, Phenylalkylamine, Ephedrinderivate, Hydroxyphenylethanolamine, Adrenalin-derivate, Amfetaminderivate, aromatische Amine und Derivate, quartäre Ammoniumverbindungen
- 5 - schwefelhaltige Verbindungen wie Thiole und Disulfane, Sulfone, Sulfonsäureester und Sulfonsäureamide
- Polycarbocyclen wie Tetracycline, Steroide mit aromatischem Ring A, Steroide mit alpha,beta-ungesättigter Carbonylfunktion im Ring A und alpha-Ketol-Gruppe (oder Methylketo-Gruppe)
- 10 - Steroide mit einem Butenolid-Ring am C-17, Steroide mit einem Pentadienolid-Ring am C-17 und Seco-Steroide
- O-haltige Heterocyclen wie Chromanderivate (z.B. Cromoglicinsäure)
- 15 - N-haltige Heterocyclen wie Pyrazolderivate (z.B. Propyphenazon, Phenylbutazon)
- Imidazolderivate (z.B. Histamin, Pilocarpin), Pyridinderivate (z.B. Pyridoxin, Nicotinsäure), Pyrimidinderivate (z.B. Trimetoprim), Indolderivate (z.B. Indometacin), Lysergsäure-derivate (z.B. Ergotamin), Yohimbinderivate, Pyrrolidinderivate, Purinderivate (z.B. Allopurinol), Xanthinderivate,
- 20 - 8-Hydroxychinolinderivate, Amino-hydroxy-alkylierte Chinoline, Aminochinoline, Isochinolinderivate (z.B. Morphin, Codein), Chinazolinderivate, Benzopyridazinderivate, Pteridinderivate (z.B. Methotrexat), 1,4-Benzodiazepinderivate, tricyclische N-haltige Heterocyclen, Acridinderivate (z.B. Ethacridin) und Dibenzazepinderivate (z.B. Trimipramin)
- S-haltige Heterocyclen wie Thioxanthenderivate (z.B. Chlorprothixen)
- 30 - N,O- und N,S-haltige Heterocyclen wie monocyclische N,O-haltige Heterocyclen, monocyclische N,S-haltige Heterocyclen, Thiadiazinderivate, bicyclische N-S-haltige Heterocyclen, Benzothiadiazinderivate, tricyclische N,S-haltige Heterocyclen und Phenothiazinderivate
- 35 - O,P,N-haltige Heterocyclen (z.B. Cyclophosphamid)

Die folgenden Arzneistoffe (als Salz, Ester, Ether oder in freier Form) sind beispielsweise für eine Einarbeitung geeignet:

Analgetika/Antirheumatika

- 5 BTM Basen wie Morphin, Codein, Piritamid, Fentanyl und Fentanyl-derivate, Levomethadon, Tramadol, Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin, Naproxen, Piroxicam, Penicillamin

Antiallergika

- 10 Pheniramin, Dimetinden, Terfenadin, Astemizol, Loratidin, Doxylamin, Meclozin, Bamipin, Clemastin

Antibiotika/Chemotherapeutika

- 15 hiervon: Polypeptidantibiotika wie Colistin, Polymyxin B, Teicoplanin, Vancomycin; Malariamittel wie Chinin, Halofantrin, Mefloquin, Chloroquin, Virustatika wie Ganciclovir, Foscarnet, Zidovudin, Aciclovir und andere wie Dapson, Fosfomycin, Fusafungin, Trimetoprim

20 Antiepileptika

Phenytoin, Mesuximid, Ethosuximid, Primidon, Phenobarbital, Valproinsäure, Carbamazepin, Clonazepam

Antimykotika

- 5 a) intern:
Nystatin, Natamycin, Amphotericin B, Flucytosin, Miconazol, Fluconazol, Itraconazol
- 30 b) extern außerdem:
Clotrimazol, Econazol, Tioconazol, Fenticonazol, Bifonazol, Oxiconazol, Ketoconazol, Isoconazol, Tolnaftat

Corticoide (Interna)

Aldosteron, Fludrocortison, Betametason, Dexametason, Triamcinolon, Fluocortolon, Hydroxycortison, Prednisolon, Prednyliden, Cloprednol, Methylpredinsolon

5

Dermatika

a) Antibiotika:

Tetracyclin, Erythromycin, Neomycin, Gentamycin, Clindamycin, Framycetin, Tyrothricin, Chlortetracyclin, Mipirocin, Fusidinsäure

10

b) Virustatika wie oben, außerdem:

Podophyllotoxin, Vidarabin, Tromantadin

c) Corticoide wie oben, außerdem:

15

Amcinonid, Flupredniden, Alclometason, Clobetasol, Diflorsason, Halcinonid, Fluocinolon, Clocortolon, Flumetason, Diflucortolon, Fludroxycortid, Halometason, Desoximetason, Fluocinolid, Fluocortinbutyl, Flupredniden, Prednicarbat, Desonid

20

Diagnostika

a) radioaktive Isotope wie Te99m, In111 oder I131, kovalent gebunden an Lipide oder Lipoide oder andere Moleküle oder in Komplexen

b) hochsubstituierte iodhaltige Verbindungen wie z.B. Lipide

Hämostyptika/Antihämorrhagika

Blutgerinnungsfaktoren VIII, IX

30

Hypnotika, Sedativa

Cyclöbarbital, Pentobarbital, Phenobarbital, Methaqualon (BTM), Benzodiazepine (Flurazepam, Midazolam, Nitrazepam,

35

Lormetazepam, Flunitrazepam, Triazolam, Brotizolam, Temazepam, Loprazolam)

Hypophysen-, Hypothalamushormone, regulatorische Peptide und ihre Hemmstoffe

5 Corticotrophin, Tetracosactid, Choriongonadotropin, Urofollitropin, Urogonadotropin, Somatropin, Metergolin, Bromocriptin, Terlipressin, Desmopressin, Oxytocin, Argipressin, Ornipressin, Leuprorelin, Triptorelin, Gonadorelin, Busirelin, Nafarelin, Goselerin, Somatostatin

Immuntherapeutika und Zytokine

10 Dimepranol-4-acetamidobenzoat, Thymopentin, α -Interferon, β -Interferon, γ -Interferon, Filgrastim, Interleukine, Azathioprin, Ciclosporin

Lokalanaesthetika

15 intern:
Butanilicain, Mepivacain, Bupivacain, Etidocain, Lidocain, Articain, Prilocain,
extern außerdem:
Propipocain, Oxybuprocain, Tetracain, Benzocain

20

Migränemittel

Proxibarbal, Lisurid, Methysergid, Dihydroergotamin, Clonidine, Ergotamin, Pizotifen

Narkosemittel

Methohexital, Propofol, Etomidat, Ketamin, Alfentanil, Thiopental, Droperidol, Fentanyl

Nebenschilddrüsenhormone, Calciumstoffwechselregulatoren

30 Dihydrotachysterol, Calcitonin, Clodronsäure, Etidronsäure

Ophthalmika

35 Atropin, Cycloclonin, Cyclopentolat, Homatropin, Tropicamid, Scopolamin, Pholedrin, Edoxudin, Idouridin, Tromantadin, Aciclovir, Acetazolamid, Diclofenamid, Carteolol, Timolol,

Metipranolol, Betaxolol, Pindolol, Befunolol, Bupranolol,
Levobunolol, Carbachol, Pilocarpin, Clonidin, Neostigmin

Psychopharmaka

- 5 Benzodiazepine (Lorazepam, Diazepam), Clomethiazol

Schilddrüsentherapeutika

1-Thyroxin, Carbimazol, Thiamazol, Propylthiouracil

- 10 Sera, Immunglobuline, Impfstoffe

a) Immunglobuline allgemein und spezifisch wie Hepatitis-
Typen, Röteln, Cytomegalie, Tollwut, FSME, Varicella-
Zoster, Tetanus, Rhesusfaktoren

- 15 b) Immunsera wie Botulismus-Antitoxin, Diphtherie, Gasbrand,
Schlangengift, Skorpiongift

c) Impfstoffe wie Influenza, Tuberkulose, Cholera, Diphthe-
rie, Hepatitis-Typen, FSME, Röteln, Häemophilus influen-
zae, Masern, Neisseria, Mumps, Poliomyelitis, Tetanus,
Tollwut, Typhus

20

Sexualhormone und ihre Hemmstoffe

Anabolika, Androgene, Antiandrogene, Gestagene, Estrogene,
Antiestrogene (Tamoxifen etc.)

Zystostatika und Metastasenhemmer

a) Alkylantien wie Nimustin, Melphalan, Carmustin, Lomustin,
Cyclophosphamid, Ifosfamid, Trofosfamid, Chlorambucil,
Busulfan, Treosulfan, Prednimustin, Thiotepa

- 30 b) Antimetabolite wie Cytarabin, Fluorouracil, Methotrexat,
Mercaptopurin, Tioguanin

c) Alkaloide wie Vinblastin, Vincristin, Vindesin

d) Antibiotika wie Aclarubicin, Bleomycin, Dactinomycin,
Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mito-
mycin, Plicamycin

- e) Komplexe von Nebengruppenelementen (z.B. Ti, Zr, V, Nb, Ta, Mo, W, Ru, Pt) wie Carboplatin, Cisplatin und Metallo-
locenverbindungen wie Titanocendichlorid
- f) Amsacrin, Dacarbazin, Estramustin, Etoposid, Hydroxycarb-
amid, Mitoxanthron, Procarbazin, Temiposid
- g) Alkylamidophospholipide (beschrieben in J.M. Zeidler,
F. Emling, W. Zimmermann und H.J. Roth, Archiv der Phar-
mazie, 324 (1991), 687)
- h) Etherlipide wie Hexadecylphosphocholin, Ilmofosin und
Analoge, beschrieben in R. Zeisig, D. Arndt und H. Brach-
witz, Pharmazie 45 (1990), 809-818.

Insbesondere sind zu nennen: Cyclosporine, wie Cyclosporin A,
und Cyclosporinderivate sowie Paclitaxel.

- Als Lipid kann die erfindungsgemäße Zubereitung übliche Lipide
aufweisen, wie beispielsweise natürliche, halbsynthetische und
synthetische Triglyceride oder deren Mischungen, Mono- und Di-
glyceride allein oder in Mischung untereinander oder mit z.B.
Triglyceriden, natürliche und synthetische Wachse, Fettalkohole
einschließlich ihrer Ester und Ether sowie Lipidpeptide. Ins-
besondere sind synthetische Mono-, Di- und Triglyceride als
Einzelsubstanzen oder in Mischung (z.B. Hartfett), Glycerintrifettsäureester (z.B. Glycerintrilaurat, -myristat, -palmitat, -stearat und -behenat) und Wachse wie z.B. Cetylpalmitat und Cera alba (gebleichtes Wachs, DAB9), Bienenwachs (z.B. Apifil, Apifac geeignet.

- Weitere Lipide, zum Teil mit zusätzlich emulgierenden (SE = self emulsifying; selbstemulgierend) Eigenschaften sind Glycerinbehenat (z.B. Compritol 888 ATO), Glycerintribehenat (Compritol 888), Palmitostearate wie z.B. Glycerinpalmitostearat (z.B. Biogapress Vegetal ATO BM 297, Precirol Ato 5, Geleol), Diethylenglykol-, Propylenglykol-, Ethylenklykol-, Polyglykol- und Propylenglykolpalmitostearat, Stearate wie Glycerinstearat (z.B. Precirol WL 2155 Ato) und Polyglykolstearat, Isostearate, Poly-

alkohol-Fettsäureester (z.B. Compritol WL 3284), PEG-Behenat (z.B. Compritol HD5 ATO), Cetylpalmitat (z.B. Precifac Ato), Saccharoseester wie Saccharose-Monodistearat und -Monopalmitat (z.B. Sucro-Ester W.E. 15), Saccharose-Distearat (z.B. Sucro-Ester W.E. 7), Polyglycerinester wie Polyglycerinisostearostearat (Lafil WL 3254) und -palmitostearat, Polyglykolisierte Glyceride (z.B. Gelucire, Labrafil, Suppocire), selbstemulgierendes Polyglykolstearat (z.B. Superpolystate), selbstemulgierendes Polyglykolpalmitostearat (z.B. Tefose Serie), Glyceride C₁₂-C₁₈ Fettsäuren (z.B. Lipocire) sowie deren Mischungen aus zwei oder mehr Lipiden.

Durch die Wahl des Lipids kann die Freisetzungseigenschaft der Zubereitung oder der daraus hergestellten größeren Matrixeinheiten gesteuert werden. So kann durch Einsatz von im Darm gut abbaubaren Lipiden die Freisetzung beschleunigt werden, da zusätzlich zur Freisetzung aufgrund von Diffusion aus der Matrix auch Freisetzung aufgrund von Matrixerosion erfolgt. Mit langsamer abbaubaren Lipiden oder nicht im Magen-Darm-Trakt abbaubaren Lipiden erfolgt die Freisetzung verzögerter. Als relativ schnell durch Pankreas Lipase/Colipase abbaubares Lipid wird Dynasan 114 beschrieben, der Abbau Dynasan 118 erfolgt langsamer (C.Olbrich, R.H. Müller, Proceed. Int. Symp. Controlled Rel. Bioact. Mater., Stockholm, 921-922, 1997).

Als Hilfsstoffe können insbesondere die folgenden Stoffgruppen verwendet werden:

Füllstoffe aus dem Bereich der Zucker, wie beispielsweise Disaccharide (Laktose, Saccharose), Monosaccharide (Glukose, Fruktose) oder Polysaccharide (Stärken, Mais- oder Kartoffelstärke, Cellulose, natürliches Cellulosepulver, mikrokristalline Cellulose), Zuckeralkohole, wie beispielsweise Sorbit oder Mannit, oder Calciumphosphate.

Bindemittel, wie Polyvinylpyrrolidon (PVP, Kollidon CL), Gelatine, Stärkekleister, Cellulosen, Celluloseether oder Zucker.

Erfindungsgemäß ist festgestellt worden, daß eine Zubereitung in Form eines lipidhaltigen Compounds, die eine Hilfsstoffphase mit wenigstens einem Hilfsstoff und/oder eine Wirkstoffphase mit wenigstens einem Wirkstoff und eine lipide Phase mit wenigstens einem Lipid aufweist, wobei die Lipidphase der Zubereitung inkohärent ist und die Hilfs- und/oder Wirkstoffphase kohärent ist, erhalten wird, wenn die verschiedenen Phasen der Zubereitung zusammen in einer Flüssigkeit suspendiert oder suspendiert und gelöst werden, wobei die Lipidphase in der Flüssigkeit nicht löslich ist, und diese Suspension anschließend sprühgetrocknet wird.

Hierbei wird insbesondere eine Zubereitung erhalten, deren Lipidphase frei von Hilfs- und/oder Wirkstoffphase ist.

Ebenso ist es möglich, die Suspension in einem Fließbett- oder Wirbelschichttrockner zu trocknen. Dabei werden die Phasen der Zubereitung wiederum zusammen in einer Flüssigkeit suspendiert oder suspendiert und gelöst, wobei die Lipidphase in der Flüssigkeit nicht löslich ist, und diese Suspension wird anschließend in einem Fließbett- oder Wirbelschichttrockner getrocknet.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens werden die entsprechenden Mengen an Lipid und Hilfsstoff und/oder Wirkstoff in einer Flüssigkeit mit Hilfe eines hochtourigen Rührers oder eines Dispergators suspendiert oder suspendiert und gelöst, wobei das Lipid, im Gegensatz zu den bekannten Verfahren mit Polymerverarbeitung, in der Flüssigkeit nicht lösbar ist, sondern als Feststoffpartikel vorliegt. In Abhängigkeit von dem zu suspendierenden Lipid ist darauf zu achten, daß bei der Dispergierung keine zu hohen Scherkräfte und Temperaturen auftreten, die zu einer Aggregation bzw. einem Zusammenfließen von Lipidpartikeln führen.

Die verwendete Flüssigkeit ist insbesondere demineralisiertes Wasser oder ein wäßriges oder organisches Dispersions- bzw. Suspensionsmittel.

- 5 Die jeweils gewünschte Viskosität der im Sprühtrockner, Fließbett- oder Wirbelschichttrockner zu versprühenden Suspension wird über den prozentualen Feststoff-Anteil gesteuert. Zusätzliche Regulationsmöglichkeiten bestehen bei wasserlöslichen Hilfsstoffen über deren Konzentration und chemische Natur (z.B. Lactose, Hilfsstoffe mit ausgeprägtem viskositätserhöhenden Effekt).
- 10

- Eine weitere vorteilhafte Ausgestaltung ist der Zusatz von Netzmittel und/oder Bindemittel und/oder Weichmacher (z.B. Triethylcitrat, Propylenglycol, u.a) zur Suspension. Als Bindemittel sind insbesondere Polyvinylpyrrolidon, Gelatine, Stärkekleister, Cellulose, Celluloseether oder Zucker geeignet. Sie erhöhen die mechanische Festigkeit der Zubereitung. Der Weichmacher erlaubt einen validierungsfähigen Einfluß auf die Plastizität, Verformbarkeit und Verfilmbarkeit des Lipids und ermöglicht damit die Steuerbarkeit der Freigabe des Wirkstoffs neben dem Retard-Effekt des Lipids an sich.
- 15
- 20

- Die Suspension wird anschließend bei Sprühdrukken üblicherweise über 20 bar mit Hilfe geeigneter Ein- und Mehrstoff-Düsen im Sprühturm bei geeigneten Abluft-Temperaturen, in Abhängigkeit von der Sensibilität der Wirk- und Hilfsstoffe sowie von den apparativen Gegebenheiten des Sprühturmes und dessen Peripherie, sprühgetrocknet oder im Fließbett- oder Wirbelschichttrockner getrocknet.
- 5

30

Die erhaltene Zubereitung kann anschließend, soweit es erforderlich ist, noch nachgetrocknet werden. Hierbei ist eine Nach-

trocknung und/oder eine zusätzliche Agglomeration der Zubereitung auf Fließbett- oder Wirbelschichttrocknern möglich.

5 Aufgrund des Trocknungsvorgangs im Sprühtrockner, Fließbett- oder Wirbelschichttrockner weist die erhaltene Zubereitung eine angenähert sphärische Form auf.

10 Es ist erfindungsgemäß erkannt worden, daß die beschriebene Zubereitung, die eine inkohärente Lipidphase und eine kohärente Hilfsstoff- und/oder Wirkstoffphase aufweist, sich zur Verwendung bei der Herstellung von größeren Matrixeinheiten mit kontrollierten Freisetzungseigenschaften eignet. Hierbei können sämtliche bekannte Verfahren angewendet werden, so daß größere Matrixeinheiten jeder beliebigen Form erhalten werden, wie bei-
15 spielsweise Tabletten, Pellets oder zylinderförmige Stäbchen. Ebenso können mit der erfindungsgemäßen Zubereitung die bekannten Verfahren zur Herstellung von Extrusions- oder Sphäronisationspellets oder zur Abfüllung der Zubereitung in Kapseln durchgeführt werden.

20

Ferner ist erkannt worden, daß sich die erfindungsgemäße Zubereitung insbesondere zur Herstellung von größeren Matrixeinheiten und/oder Tabletten mit kontrollierten Freisetzungseigenschaften mittels Direkttablettierung eignet. Dies ist trotz des hohen Lipidanteils der Zubereitung möglich, da durch das erfindungsgemäße Verfahren unter anderem eine sehr gute Fließeigenschaft und ein verbessertes Komprimierverhalten der Zubereitung erreicht wird.

30 Vorteilhaft ist insbesondere die Herstellung von Tabletten mittels Direkttablettierung aus einer wirkstofffreien Zubereitung, die mit wenigstens einem Wirkstoff und bei Bedarf mit weiteren Hilfsstoffen gemischt wird, sowie aus einer wirkstoffhaltigen Zubereitung, die unter Umständen zusätzlich noch mit wenigstens
35 einem Wirkstoff und soweit erforderlich mit weiteren Hilfsstoffen gemischt werden kann.

Neben den üblichen Tabletten sind insbesondere auch Drageekerne, Film- oder Manteltablettenkerne oder zylinderförmige Stäbchen durch Direkttablettierung bzw. direkte Komprimierung erhältlich.

- 5 Ferner kann die erfindungsgemäße Zubereitung zur Herstellung größerer Matrixeinheiten verwendet werden, die verschiedene Wirkstoffe oder den gleichen Wirkstoff in unterschiedlichen Dosen aufweisen (z.B. Schichttabletten), wobei jeder Wirkstoff oder jede Dosis einen eigenen, von den anderen Wirkstoffen oder
- 10 Dosen unabhängigen Freisetzungszeitpunkt aufweist. Hierzu wird eine wirkstoffhaltige erfindungsgemäße Zubereitung, die auch zusätzlich noch wenigstens einen Hilfsstoff aufweisen kann, mit wenigstens einem weiteren oder demselben Wirkstoff, falls erforderlich unter Zusatz von Hilfsstoffen, wie beispielsweise Füll-,
- 15 Formtrenn- oder Bindemitteln, gemischt. Die Mischung wird dann mittels Direkttablettierung oder nach anderen bekannten Verfahren zu größeren Matrixeinheiten verarbeitet. Dies ist besonders bei inkompatiblen Wirkstoffen vorteilhaft, da diese Vorgehensweise zu einer räumlichen Trennung der Wirkstoffe in der Arznei-
- 20 form führt.

Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Zubereitung in einem Verfahren zur Herstellung von größeren Matrixeinheiten werden Modifikationen des Freisetzungsprofils ermöglicht, da der oder die Wirkstoffe in der größeren Matrixeinheit unterschiedlich stark als Funktion der Lipidmenge eingeschlossen sind und somit unterschiedlich schnell freigesetzt werden.

- Die erfindungsgemäße Verwendung der Zubereitung zur Direkttablettierung weist insbesondere den Vorteil auf, daß die Wirkstoffe und/oder Hilfsstoffe durch den angewandten Trocknungsvorgang gegenüber der herkömmlichen Feuchtgranulierung, die bisher als Vorstufe zur Komprimierung von polymerhaltigen Zubereitungen erforderlich gewesen ist, nur sehr kurze Zeit der Feuchtigkeit
- 30
- 35 ausgesetzt werden. Die Temperaturbelastung ist bei den genannten

Trockungsverfahren steuerbar und sogar auszuschalten, wenn im Luftstrom bei Raumtemperatur getrocknet wird.

5 Zur Herstellung größerer Matrixeinheiten nach bekannten Verfahren sei beispielsweise die Herstellung von Pellets angeführt. Dazu wird die erfindungsgemäße Zubereitung unter Zusatz adäquater Hilfsstoffe mit einem für die Pelletherstellung üblichen Extruder extrudiert und über eine anschließende Sphäronisation in Kügelchen von Pelletgröße überführt. Alternativ kann die
10 Herstellung über einen Lochwalzenkompaktor mit angeschlossenem Pelletierbehälter erfolgen. Mögliche Geräte sind Spheronizer® und Marumizer®. Ebenso können diese Pellets durch Einsatz eines Pelletiertellers aus der beschriebenen Zubereitung hergestellt werden.

15 Diese Pellets können ebenso wie die Zubereitung selbst beispielsweise in Kapseln abgefüllt oder zu größeren Einheiten verpreßt werden.

20 Die Erfindung wird im folgenden anhand von Ausführungsbeispielen und Figuren näher erläutert. Alle Prozentangaben beziehen sich auf das Gewicht.

Beispiele

1. Herstellung eines Compritol-Trehalose-Compounds

Compritol 888 ATO (Glyceroltribehenat) wurde geschmolzen, in heißes Wasser nach Zusatz von 1,2% Poloxamer 188 eingegossen und darin mittels eines hochtourigen Ultra-Turrax dispergiert. Nach
30 Erkalten wurde in der wäßrigen Lipidpartikeldispersion Trehalose gelöst, so daß sich als Endkonzentration 10% Lipid und 3 % Trehalose ergab. Diese Mischung wurde in einem Mini-Büchi sprühgetrocknet. (Inlet-Temperatur: 110 °C, Outlet-Temperatur: 50°C; Sprüh-Flow: 600 Normliter). Es wurde ein rieselfähiges Lipid-
35 Hilfsstoff-Compound erhalten.

2. Herstellung einer Tablette aus Compound mit 1% Paracetamol

9 Teile des in Beispiel 1 beschriebenen Lipid-Trehalose-Compounds wurde unter Zusatz von 0,1 Teil Paracetamol und unter Zumischung von 0,5% Aerosil 200 und 0,5% Magnesiumstearat auf
5 einer Korsch-Excenterpresse direkt komprimiert. Tabletten-sollgewicht 505 mg.

3. Herstellung einer Tablette aus Compound mit 10% Paracetamol

13 Teile des in Beispiel 1 beschriebenen Lipid-Trehalose-Compounds wurden mit 3 Teilen Trehalose gemischt, dieser Mischung
10 10% Paracetamol zugesetzt und unter Zumischung von 0,5% Aerosil 200 und 0,5% Magnesiumstearat auf einer Korsch-Excenterpresse direkt komprimiert. Tabletten-sollgewicht 505 mg.

15 4. Freisetzung aus einer Tablette aus Compound mit 10% Paracetamol

Die Freisetzung von Paracetamol aus der in Beispiel 3 hergestellten Tablette wurde mit der Paddle-Methode nach der United States Pharmacopeia bestimmt, Freisetzungsmedium: Wasser, Temperatur 37 °C. Die erhaltenen Freisetzungskurven zeigen Figur 5
20 und 6.

Kurze Erläuterung der Figuren:

Figur 1:

5 In Figur 1 ist die Herstellung einer erfindungsgemäßen Zubereitung über ein Compound nach dem erfindungsgemäßen Verfahren dargestellt: Der Matrixbildner (z.B. Lipidpartikel) wird in Wasser dispergiert, der Hilfsstoff und/oder Wirkstoff wird ebenfalls in der Wasserphase gelöst bzw. dispergiert und die Suspension wird versprüht, wobei das Wasser durch Trocknen entfernt
30 wird. Es entsteht eine Zubereitung, die selbst aus kleinen Lipidpartikeln zusammengesetzt ist, wobei die Zwischenräume mit dem Hilfsstoff (links oder mit Hilfsstoff- und Wirkstoff gefüllt sind (rechts). Die Zubereitung weist eine inkohärente lipide Phase und eine kohärente Hilfs- und/oder Wirkstoffphase auf.
35

Figur 2:

Figur 2 zeigt ein Beispiel für die Verwendung der erfindungsgemäßen Zubereitung zur Herstellung größerer Matrixeinheiten. Die wirkstofffreie Zubereitung (z.B. aus Lipid und Flowlac 100-sprühgetrocknete Lactose, Fa. Meggle, Deutschland) wird mit dem Wirkstoff (in Pulverform) gemischt, gegebenenfalls Tablettierhilfsstoffe soweit erforderlich zugesetzt und die Mischung direkttablettiert.

10 **Figur 3a:**

Aus dem Stand der Technik bekanntes O/W-Emulsionsverfahren: Hier ist ein Tropfen eines organischen Lösungsmittels mit darin gelöstem Matrixbildner (z.B. Polymer) in einer Wasserphase dispergiert (O/W-Emulsion), wobei der Wirkstoff in der organischen Phase gelöst (links) oder bei unlöslichem Wirkstoff dispergiert ist (rechts). Weitere Erklärung siehe Text.

Figur 3b:

Aus dem Stand der Technik bekanntes W/O-Emulsionsverfahren: Hier ist ein Tropfen Wasser mit darin gelöstem Matrixbildner (z.B. wasserlösliches Polymer) in einer organischen Phase dispergiert (O/W-Emulsion), wobei der Wirkstoff in der wäßrigen Phase gelöst (links) oder bei unlöslichem Wirkstoff dispergiert ist (rechts). Weitere Erklärung siehe Text.

25

Figur 4:

Darstellung des erfindungsgemäßen Verfahrens, Erklärung siehe Text.

30 **Figuren 5 und 6:**

Freisetzung von Paracetamol aus einer Tablette bei Verwendung der erfindungsgemäßen Zubereitung (Beispiel 4). Darstellung der freigesetzten Menge als Funktion der Zeit (Figur 5) und als Funktion der Wurzel aus der Zeit (Figur 6).

Patentansprüche

1. Zubereitung in Form eines lipidhaltigen Compounds mit einer Hilfsstoffphase mit wenigstens einem Hilfsstoff und/oder einer Wirkstoffphase mit wenigstens einem Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß die Lipidphase der Zubereitung inkohärent und daß die Hilfs- und/oder Wirkstoffphase der Zubereitung kohärent ist.
2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Lipidphase der Zubereitung frei von Hilfs- und/oder Wirkstoff ist.
3. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil der Lipidphase der Zubereitung 1 bis 98% beträgt.
4. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil der Lipidphase der Zubereitung 10 bis 95% beträgt.
5. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil der Lipidphase der Zubereitung mehr als 15% und höchstens 90% beträgt.
6. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil der Lipidphase der Zubereitung 40 bis 70% beträgt.
7. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Lipidphase natürliche, halbsynthetische und synthetische Triglyceride oder deren Mischungen, Mono- und Diglyceride allein oder in Mischung untereinander oder mit Triglyceriden, natürliche und synthetische Wachse, Fettalkohole einschließlich ihrer Ester und Ether sowie

Lipidpeptide, insbesondere synthetische Mono-, Di- und Triglyceride als Einzelsubstanzen oder in Mischung, speziell Hartfett, Glycerintrifettsäureester, speziell Glycerintrilaurat, -myristat, -palmitat, -stearat und -behenat, und Wachse, speziell Cetylpalmitat und Cera alba (gebleichtes Wachs, DAB9), Bienenwachs enthält.

8. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die die Lipidphase natürliches Lipid enthält.
9. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen Wirkstoff enthält.
10. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Hilfsstoffphase wenigstens einen Füllstoff, insbesondere ausgewählt aus Monosacchariden, Disacchariden, Polysacchariden, Zuckeralkoholen und Calciumphosphat, und/oder wenigstens ein Bindemittel, insbesondere ausgewählt aus Polyvinylpyrrolidon, Gelatine, Stärkekleister, Cellulosen, Celluloseethern und Zuckern aufweist.
11. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form eines durch Direktkomprimierung herstellbaren Preßlings vorliegt.
12. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung in Form eines lipidhaltigen Compounds nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Phasen der Zubereitung zusammen in einer Flüssigkeit suspendiert oder suspendiert und gelöst werden, wobei die Lipidphase in der Flüssigkeit nicht löslich ist, und diese Suspension anschließend sprühgetrocknet wird.
13. Verfahren zur Herstellung einer Zubereitung in Form eines lipidhaltigen Compounds nach einem der Ansprüche 1 bis 11,

dadurch gekennzeichnet, daß die Phasen der Zubereitung zusammen in einer Flüssigkeit suspendiert oder suspendiert und gelöst werden, wobei die Lipidphase in der Flüssigkeit nicht löslich ist, und diese Suspension anschließend in einem Fließbett- oder Wirbelschichttrockner getrocknet wird.

14. Verfahren nach Anspruch 12 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Flüssigkeit ein wäßriges oder organisches Suspensionsmittel ist.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Suspension wenigstens ein Bindemittel und/oder wenigstens ein Netzmittel und/oder wenigstens ein Weichmacher zugesetzt wird.
16. Verwendung der Zubereitung in Form eines lipidhaltigen Compounds nach einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung von größeren Matrixeinheiten mit kontrollierten Freisetzungseigenschaften nach bekannten Verfahren.
17. Verwendung der Zubereitung in Form eines lipidhaltigen Compounds nach einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung von Tabletten und/oder größeren Matrixeinheiten mit kontrollierten Freisetzungseigenschaften mittels Direkttablettierung.

Zusammenfassung

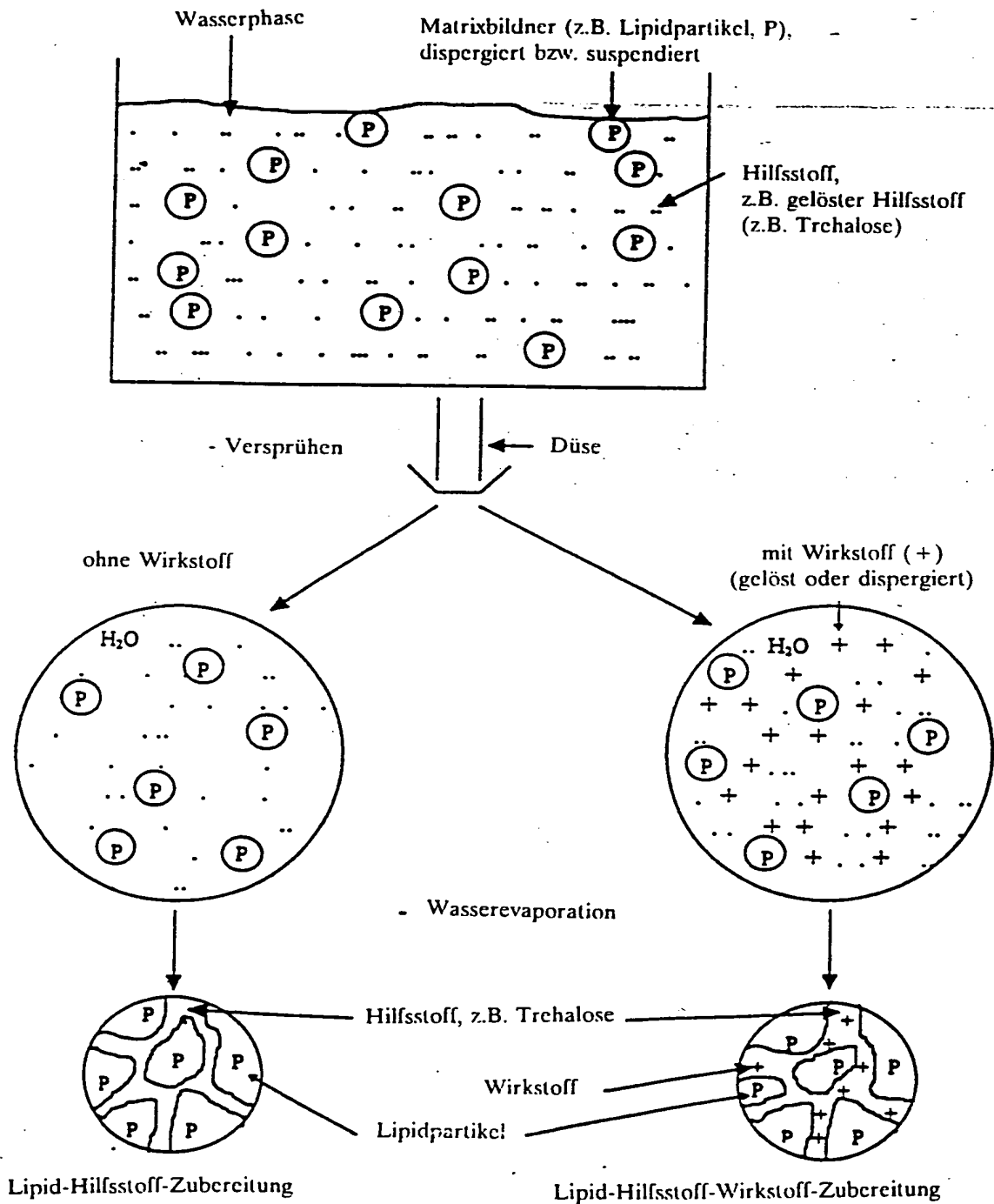
Beschrieben wird eine Zubereitung in Form eines lipidhaltigen Compounds mit einer Hilfsstoffphase mit wenigstens einem Hilfsstoff und/oder einer Wirkstoffphase mit wenigstens einem Wirkstoff und einer Lipidphase mit wenigstens einem Lipid.

Die Erfindung zeichnet sich dadurch aus, daß die Lipidphase der Zubereitung inkohärent ist und daß die Hilfs- und/oder Wirkstoffphase der Zubereitung kohärent ist.

Weiterhin wird ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung beschrieben.

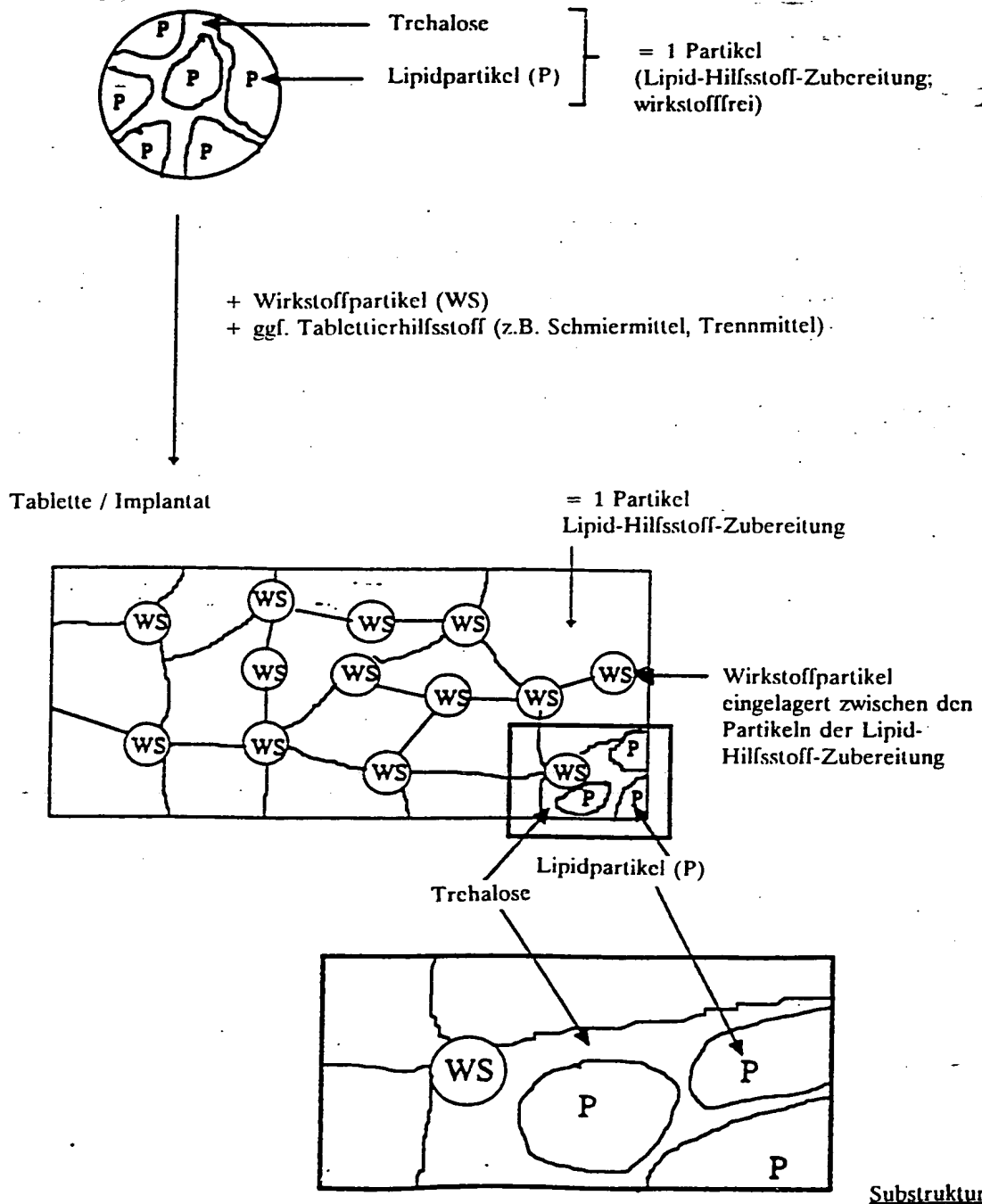
Die erfindungsgemäße Zubereitung ist zur Herstellung von größeren Matrixeinheiten mit kontrollierten Freisetzungseigenschaften nach bekannten Verfahren und insbesondere zur Herstellung von Tabletten mittels Direkttablettierung geeignet.

FIGUR 1: Herstellung der Zubereitung in Form eines Pellets



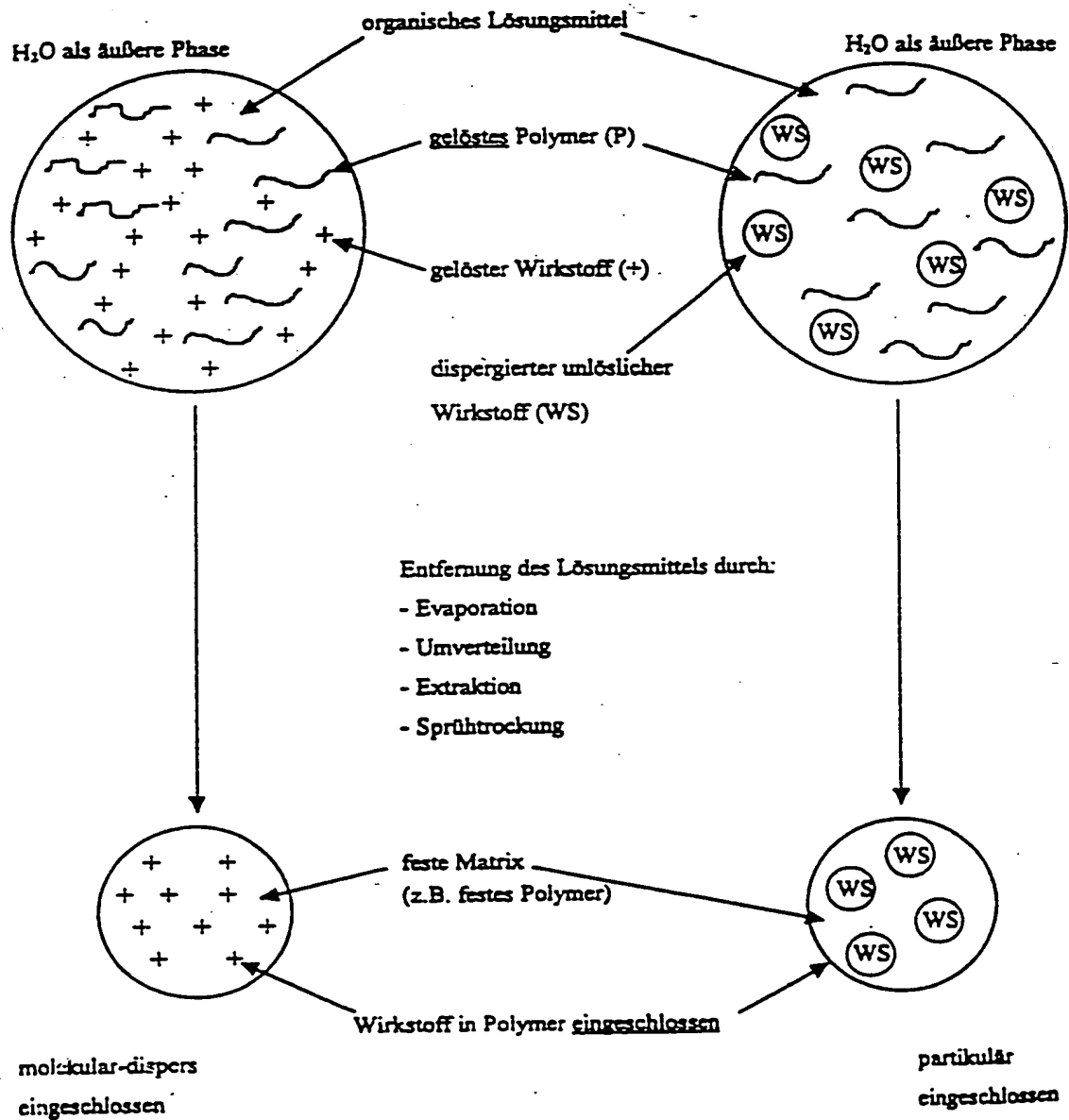
FIGUR 2: Herstellung größerer Matrixeinheiten

z.B. durch Komprimieren:

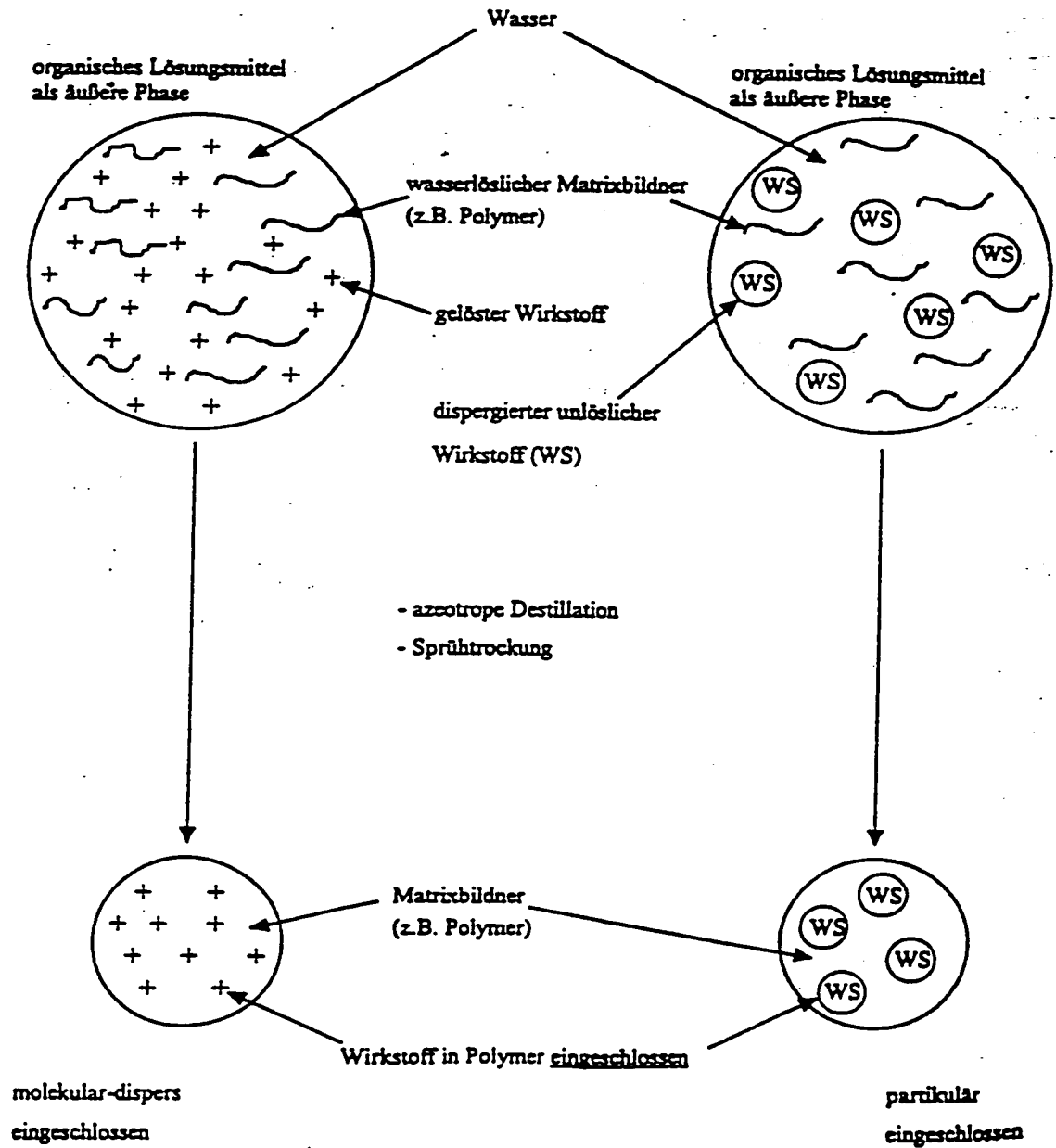


FIGUR 3a: O/W-Emulsionsverfahren (Stand der Technik)

- Solvent evaporation
- in-liquid-drying
- überkritische Gas-Extraktion



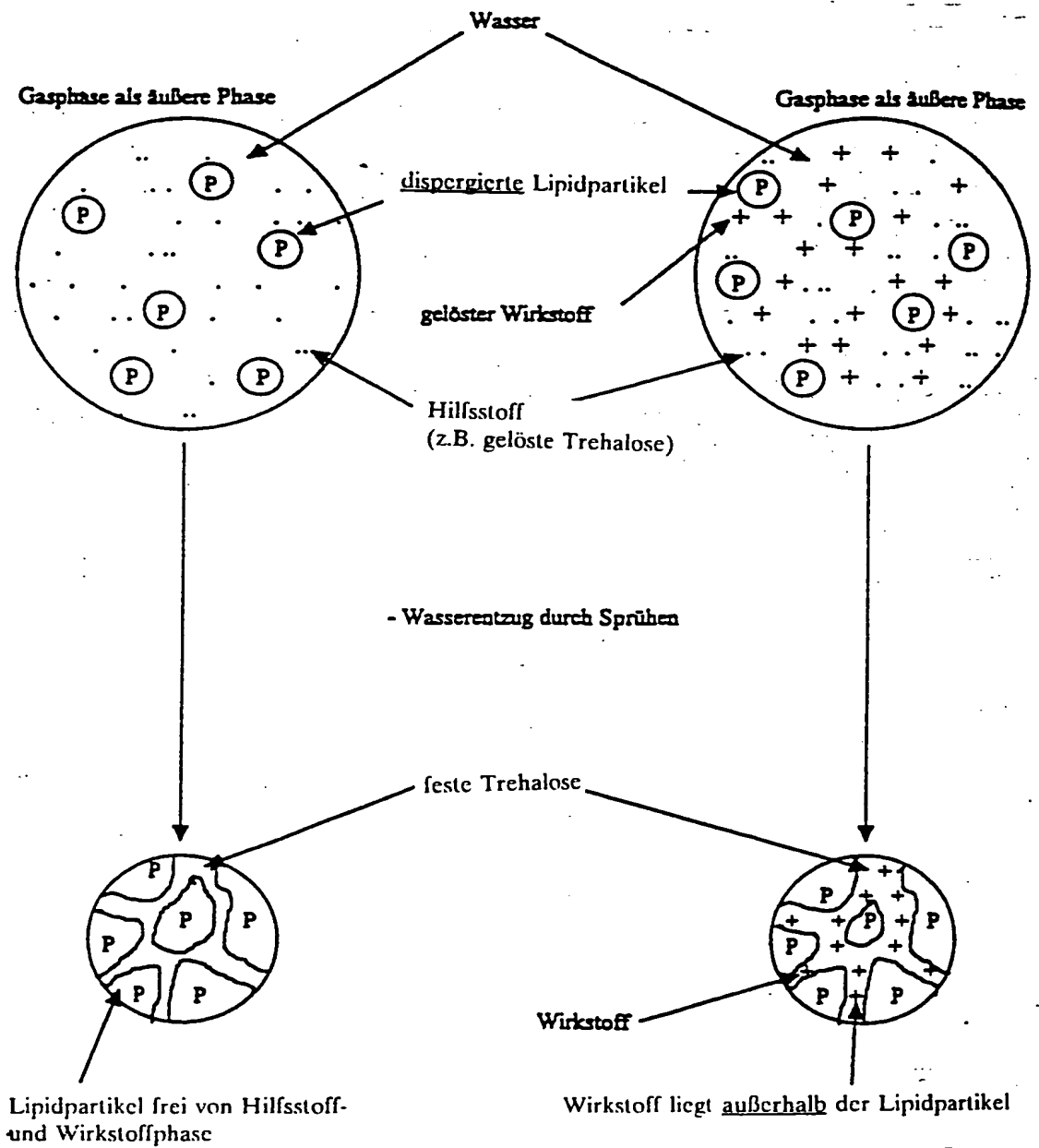
FIGUR 3b: W/O-Emulsionsverfahren (Stand der Technik)



FIGUR 4: erfindungsgemäßes Verfahren

Lipid-Hilfsstoff-Zubereitung

Lipid-Hilfsstoff-Wirkstoff-Zubereitung



Abbildungen zu Lipid-Compounds /1

**Sprühgetrocknete SLN (Compritol+Trehalose 10+3),
Paracetamol-Freisetzung aus Preßlingen**

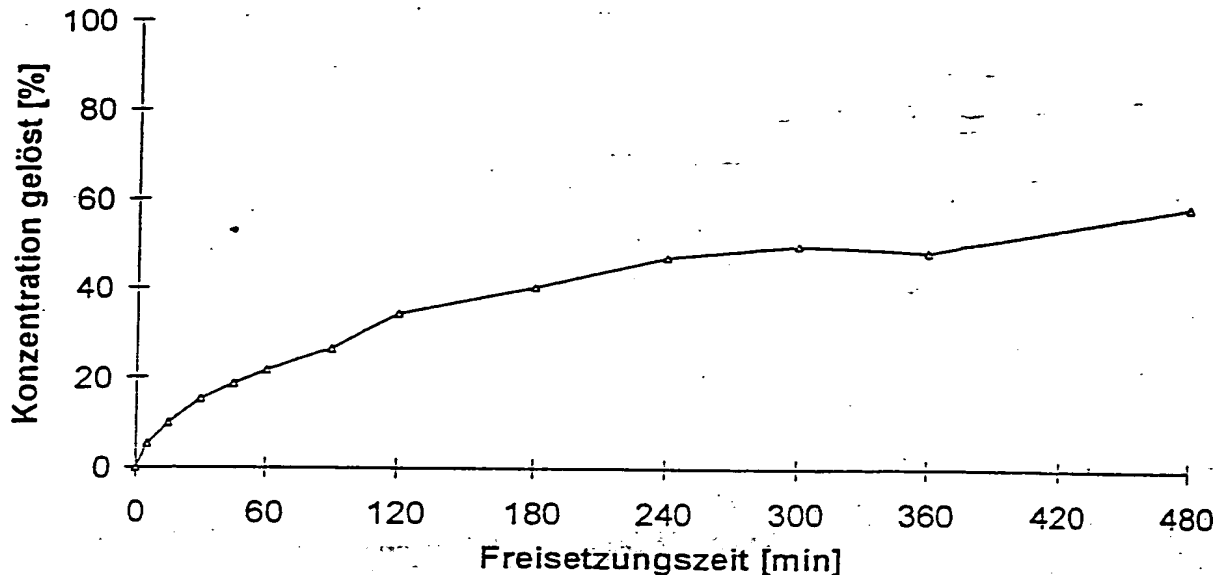


Fig. 5 : Freisetzung von Paracetamol aus tablettierter Mischung aus sprühgetrocknetem Lipid-Trehalose-Compound (9 Teile) plus Paracetamol (1 Teil) unter Zumischung von 0.5% Aerosil 200 und 0.5% Magnesiumstearat. (Tablettengewicht: 500 mg, Zusammensetzung Lipid-Trehalose-Compound Compritol 888 ATO 10 Teile plus 3 Teile Trehalose).

**SLN (Compritol+Trehalose 10+3),
Wurzel/Zeit-Betrachtung der Freisetzung bis 360 min**

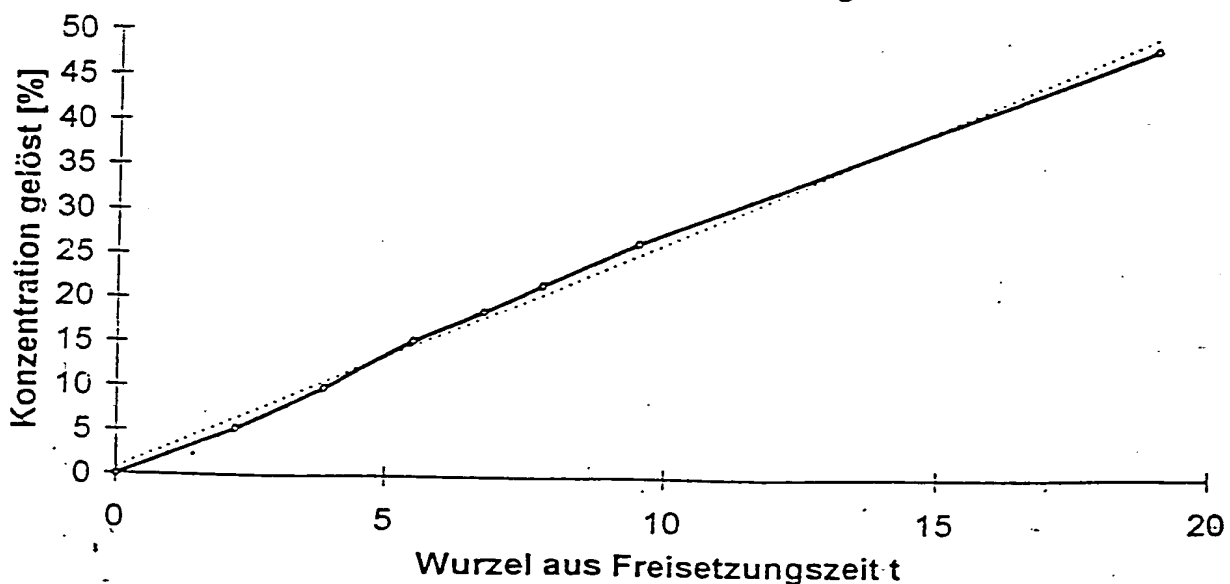


Fig. 6: Wurzel-Zeit Diagramm der Freisetzungskurve aus Fig. 5 zur Belegung der Matrixfreisetzung (gestrichelte Linie = Trendlinie)

THIS PAGE BLANK (USPTO)